PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61L 27/00 — A3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 98/21972**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06463

(22) Internationales Anmeldedatum: 19. November 1997 (19.11.97)

(30) Prioritätsdaten:
196 47 853.7 19. November 1996 (19.11.96) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BIOPHARM GESELLSCHAFT ZUR BIOTECHNOLOGISCHEN ENTWICKLUNG VON PHARMAKA MBH [DE/DE]; Czernyring 22, D–69115 Heidelberg (DE). GERONTOCARE GMBH [DE/DE]; Biomaterials & Medical Devices, Rossbergring 107, D–64354 Reinheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: PAULISTA, Michael [DE/DE]; Wingertstrasse 10, D–69181 Leimen (DE). POHL, Jens [DE/DE]; Kellerwiesen 3, D–76707 Hambrücken (DE). PABST, Joachim [DE/DE]; Rossbergring 107, D–64354 Reinheim (DE). HEIDE, Helmut [DE/DE]; Am Hohenstein 14, D–65779 Kelkheim (DE).

(74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D–81679 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 17. September 1998 (17.09.98)

(54) Title: COMPOUNDS WITH IMPROVED INDUCTIVE EFFECT ON CARTILAGE AND BONES

(54) Bezeichnung: VERBINDUNGEN MIT VERBESSERTER KNORPEL– UND/ODER KNOCHENINDUZIERENDER AKTIVITÄT

(57) Abstract

Disclosed is a bioactive implant material with inductive effect on cartilage and bones, comprising two components, A and B. A is either a protein of a mixture of proteins with inductive effect on cartilage and/or bones, or preferably one or more proteins from the TGF–β superfamily, especially MP52, or a DNA sequence coding for it, and B is a ceramic matrix from calcium phosphate characterized by an interconnecting microporosity and having an inductive effect on bones. Also disclosed are the method for preparing such compounds and their application for treating diseases affecting the cartilage and/or bones and for treating developmental malformation of chondral and/or bony tissues.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein bioaktives Implantatmaterial mit knorpel– und/oder knocheninduzierender Aktivität, bestehend aus zwei Komponenten A und B, wobei A ein knochen– und/oder knorpelinduzierendes Protein oder Proteingemisch und bevorzugt ein oder mehrere Proteine aus der TGF–β Superfamilie, vorzugsweise MP52, oder eine hierfür kodierende DNA–Sequenz ist und B eine Trägermatrix aus Calciumphosphat–Keramik mit interkonnektierender Mikroporosität, welche allein bereits knocheninduzierende Eingeschaften besitzt, ist. Die Erfindung betrifft weiterhin die Herstellung dieser Verbindungen und Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen, die den Knorpel und/oder Knochen betreffen sowie zur Behandlung von Schädigungen des Knorpel– und/oder Knochengewebes.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/06463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L27/00

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 04819 A (BIOPH BIOTECH ENTW PHARM GMBH) 16 February 1995 cited in the application see page 36 see claims 1,5,6,8,9	1-3,8-13
Y	US 4 596 574 A (URIST MARSHALL R) 24 June 1986 see column 3, line 45 - column 4, line 30 see example 1 see claims 1,5-8	1-3,8-13
A	US 4 681 763 A (NATHANSON MARK A ET AL) 21 July 1987 see column 1, line 48 - column 2, line 62	10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 July 1998	30/07/1998

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Heck, G

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int...national Application No
PCT/EP 97/06463

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 38 10 803 A (BATTELLE INSTITUT E V) 12 October 1989 see example 1 ---	4,5,7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In..ational Application No
PCT/EP 97/06463

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9504819 A	16-02-1995	DE 4420157 A	23-02-1995
		AU 688362 B	12-03-1998
		AU 7498694 A	28-02-1995
		CA 2169171 A	16-02-1995
		CN 1129013 A	14-08-1996
		CZ 9600357 A	17-07-1996
		EP 0713529 A	29-05-1996
		HU 74271 A	28-11-1996
		JP 9501053 T	04-02-1997
		NZ 271376 A	24-04-1997
		ZA 9405992 A	14-03-1995
US 4596574 A	24-06-1986	NONE	
US 4681763 A	21-07-1987	NONE	
DE 3810803 A	12-10-1989	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/06463

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61L27/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 04819 A (BIOPH BIOTECH ENTW PHARM GMBH) 16.Februar 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 36 siehe Ansprüche 1,5,6,8,9	1-3,8-13
Y	US 4 596 574 A (URIST MARSHALL R) 24.Juni 1986 siehe Spalte 3, Zeile 45 - Spalte 4, Zeile 30 siehe Beispiel 1 siehe Ansprüche 1,5-8	1-3,8-13
A	US 4 681 763 A (NATHANSON MARK A ET AL) 21.Juli 1987 siehe Spalte 1, Zeile 48 - Spalte 2, Zeile 62	10

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21.Juli 1998	30/07/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Heck, G

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. ...tionales Aktenzeichen
PCT/EP 97/06463

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
A	DE 38 10 803 A (BATTELLE INSTITUT E V) 12.Oktober 1989 siehe Beispiel 1 ---	4,5,7

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/06463

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9504819 A	16-02-1995	DE 4420157 A	23-02-1995
		AU 688362 B	12-03-1998
		AU 7498694 A	28-02-1995
		CA 2169171 A	16-02-1995
		CN 1129013 A	14-08-1996
		CZ 9600357 A	17-07-1996
		EP 0713529 A	29-05-1996
		HU 74271 A	28-11-1996
		JP 9501053 T	04-02-1997
		NZ 271376 A	24-04-1997
		ZA 9405992 A	14-03-1995
US 4596574 A	24-06-1986	KEINE	
US 4681763 A	21-07-1987	KEINE	
DE 3810803 A	12-10-1989	KEINE	